



*Universidad de la República*  
*Facultad de Medicina*  
*Hospital de Clínicas*  
**UNIBIM**  
*2014*

# **ACTUALIZACIÓN DE LOS ASPECTOS MORFOMOLECULARES DEL CÁNCER PAPILAR DE TIROIDES**

**MONOGRAFÍA  
CCGI 2014**

**Cecilia Pais  
Ma. Belén Pombo  
Vanessa Riaño  
Analía Vairo  
Tutora: Prof. Agda. Ana Mariño**

## ÍNDICE

Resumen:	págs.: 2.
Fundamentación Propuesta:	págs.: 3.
Introducción:	págs.: 4-11.
Objetivo General:	págs.: 12.
Metodología:	págs.: 12.
Discusión y Análisis:	págs.: 13-23.
Referencias Bibliográficas:	págs.: 24-27.

## RESÚMEN

El carcinoma de tiroides constituye a nivel mundial el 2% de todos los cánceres, sin embargo es la neoplasia endócrina maligna más frecuente. En el mundo representa el 1% de la mortalidad por cáncer. Se han identificado como factores predisponentes, el sexo femenino; la edad; variaciones geográficas y étnicas; historia previa de patología benigna de tiroides; consumo de iodo; factores hormonales, genéticos y ambientales, enfatizando las radiaciones ionizantes. Los carcinomas tiroideos derivan de las células foliculares o parafoliculares siendo las primeras el más frecuente; y son clasificados histopatológicamente en bien diferenciados, pobremente diferenciados, indiferenciados o anaplásicos y medular. Dentro de los primeros, que son los más frecuentes, se identifican las variantes papilar de cáncer de tiroides y folicular de cáncer de tiroides. El carcinoma papilar de tiroides constituye el 75-85% de los cánceres de tiroides. Es el tipo histológico más frecuente, representando el 90% de cáncer tiroideo en niños. Los aspectos morfológicos y los marcadores moleculares e inmunohistoquímicos son de relevancia para el pronóstico y tratamiento del mismo. Adquiere relevancia el gen BRAF debido a la gran frecuencia de mutaciones, su asociación con la diferenciación tumoral y la existencia de resistencia a la terapia con radioiodo; por lo que se han reconocido inhibidores del BRAF como potenciales agentes terapéuticos. Los pacientes presentan una mortalidad debida al cáncer inferior al 10% a los 10 años, dato que refleja la mejoría del pronóstico de la enfermedad conseguida en las últimas décadas, relacionada con el diagnóstico precoz y la efectividad del tratamiento inicial, dado por el avance en los aspectos morfomoleculares de dichos tumores.

## **FUNDAMENTACIÓN DE LA PROPUESTA**

El cáncer de tiroides es un problema sanitario a nivel mundial ocupando el primer lugar entre los de origen endocrinológico, teniendo mayor incidencia en el sexo femenino. En Uruguay ocupa el séptimo lugar entre los diez cánceres más frecuentes en las mujeres.

Existen cuatro variantes histológicas, de las cuales se destaca la variedad diferenciada. Dentro de ésta se incluyen, el cáncer folicular y papilar, siendo esta última la variante más frecuente, en un 85% a 90%.

Los avances en biología molecular no sólo nos proporciona una visión sobre el desarrollo de la enfermedad de la tiroides, sino que además pueden ofrecer posibilidades diagnósticas y terapéuticas para el cáncer de tiroides.

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de tiroides constituye a nivel mundial el 2% de todos los cánceres, sin embargo es la neoplasia endócrina maligna más frecuente. En el mundo representa el 1% de la mortalidad por cáncer <sup>(1)</sup> ya que son biológicamente indolentes, registrándose una supervivencia del 95% a los 25 años <sup>(8)</sup>. Su incidencia ha aumentado alrededor del 50% desde 1973 y en las mujeres es el cáncer que ha tenido un aumento más marcado <sup>(2)</sup>. En Uruguay ocupa el séptimo lugar entre los diez más frecuentes en el sexo femenino, siendo su tasa de incidencia de 8,43%; mientras que en el sexo masculino no ocupa un lugar significativo. La tasa de mortalidad en el año 2012 según el Registro Nacional de Cáncer fue de un 0,33%, no encontrándose diferencias por sexo <sup>(7)</sup>. Se han identificado como factores predisponentes, el sexo, siendo más frecuente en mujeres, con una razón 5:1 <sup>(6)(8)</sup>; la edad, más frecuente después de los 40 años en mujeres <sup>(6)</sup>; variaciones geográficas y étnicas; historia previa de patología benigna de tiroides; consumo de iodo; factores hormonales <sup>(3-5)</sup>, factores genéticos y factores ambientales, enfatizando las radiaciones ionizantes (existe mayor riesgo a menor edad) <sup>(14)</sup>. El período de latencia entre la irradiación y la aparición clínica de la neoplasia es al menos de 5 años, el riesgo es máximo a los 20-30 años, permanece alto durante otros 20 y luego disminuye gradualmente. Desde el punto de vista clínico, son factores de mal pronóstico para la supervivencia, la edad mayor de 45 años al momento de la presentación, el tamaño del tumor, la presencia de metástasis a distancia, invasión vascular y la resección incompleta del tumor <sup>(7)(17)(8)</sup>. Los carcinomas tiroideos derivan de las células foliculares o parafoliculares siendo las primeras el más frecuente <sup>(3)(4)</sup>; y son clasificados histopatológicamente en bien diferenciados, pobremente diferenciados, indiferenciados o anaplásicos, y medular <sup>(3)(9)</sup>. Dentro de los primeros, que son los más frecuentes <sup>(9)(13)</sup>, se identifican las variantes papilar de cáncer de tiroides (PTC) y folicular de cáncer de tiroides (FTC).

El cáncer folicular de tiroides es el segundo en frecuencia luego del carcinoma papilar, representando una minoría del 10% de las neoplasias malignas tiroideas. Es más frecuente en mujeres mayores de 50 años. El subtipo de FTC

formado por células oxífilas se conoce como carcinoma de células de Hurtle y tiende a aparecer en pacientes de edad más avanzada, generalmente entre 60 y 75 años. La incidencia parece ser mayor en regiones con deficiencia de yodo <sup>(16)</sup>. La estructura del carcinoma folicular es tan diferenciada que puede ser idéntica a la de la tiroides normal. La diferenciación entre un adenoma folicular y un carcinoma es difícil; y los criterios de malignidad son histopatológicos: la infiltración de la cápsula y del parénquima tiroideo adyacente y la invasión de los vasos. Aunque en la mayoría de los pacientes estas masas son benignas, hasta un 10% de los bocios multinodulares pueden albergar un FTC. Se puede manifestar por una masa tiroidea indolora y se observa bilateralidad hasta en un 20% de los casos <sup>(14)</sup>. Cuando se presentan inicialmente con ronquera y masa fija indican enfermedad avanzada y mal pronóstico, pero estos signos solo se dan en la minoría de los casos, sobre todo en pacientes de edad avanzada. Esto obliga a la búsqueda activa de extensión agresiva a tráquea y de metástasis a distancia <sup>(16)</sup>. El carcinoma folicular se disemina fundamentalmente por vía hematológica (pulmón y hueso preferentemente) y, con mucha menos frecuencia, por vía linfática. Pueden palparse adenopatías cervicales en el 4%-6% de los pacientes <sup>(14)</sup>. En cuanto a la paraclínica para su diagnóstico generalmente muestran eutiroidismo. La ecografía puede determinar tamaño y multicentricidad, sin embargo el FTC a menudo aparece como una masa solitaria. La gammagrafía puede determinar si una masa es funcionante o fría, aunque la minoría de los nódulos fríos resulta maligno. El empleo de citología por punción aspiración con aguja fina (PAAF) es de enorme ayuda para el diagnóstico citológico, aunque su utilidad en algunas circunstancias es limitada. Para el diagnóstico es imprescindible demostrar la invasión de la cápsula o de vasos linfáticos o sanguíneos. En cuanto al tratamiento del FTC es fundamentalmente quirúrgico. Si la lesión no es mayor de 2cm y se encuentra contenida en un lóbulo tiroideo se realiza una lobectomía con istmectomía. En cambio si la lesión es mayor está indicada una tiroidectomía total. No es necesaria la disección de los ganglios linfáticos en ausencia de adenopatías palpables, ya que no mejoran la supervivencia <sup>(16)</sup>. En cuanto al pronóstico depende de la edad y la extensión, siendo peor que el del

cáncer papilar. Las supervivencias globales a 10 años son del 65%-75%, aunque en las lesiones mínimamente invasivas llega al 86% y no supera el 44% en los tumores más invasivos <sup>(14)</sup>.

El carcinoma medular (CMT) representa entre el 5% y 10% de todas las neoplasias malignas tiroideas. Deriva de las células parafoliculares o células C procedentes de la cresta neural. El CMT secreta calcitonina, por lo tanto la concentración elevada en sangre de ésta, es un marcador eficaz de su existencia, y se caracteriza por no acompañarse de hipocalcemia. Este tipo se puede presentar de dos formas clínicas: una masa palpable que se diagnostica mediante PAAF o por concentración elevada de calcitonina. Este carcinoma suele ser único, bilateral y no existe predisposición familiar. En cuanto a su tratamiento es también de carácter quirúrgico con tiroidectomía total, con o sin disección de ganglios central <sup>(16)</sup>. El pronóstico del carcinoma medular es peor que el del PTC y FTC, pero mucho mejor que el del anaplásico y depende de la precocidad del diagnóstico. La supervivencia es del 80% a los 5 años y del 60% a los 10 años <sup>(14)</sup>.

El carcinoma anaplásico de tiroides representa menos del 1% de todas las neoplasias malignas de tiroides. Es el tipo más agresivo. Se presenta típicamente con disfagia y una masa cervical dolorosa en un paciente anciano. El síndrome de vena cava superior puede formar parte de la presentación. El estado clínico se deteriora rápidamente y evoluciona hacia la obstrucción traqueal y la invasión local rápida de estructuras vecinas. Los resultados a cualquier tratamiento quirúrgico se ven empañados por su rápida progresión clínica <sup>(16)</sup>. El carcinoma anaplásico tiene muy mal pronóstico, con una supervivencia de 6-12 meses <sup>(14)</sup>.

El carcinoma papilar de tiroides constituye el 75-85% de los cánceres de tiroides <sup>(4)(9)</sup>. Es el tipo histológico más frecuente, representando el 90% de cáncer tiroideo en niños <sup>(4)(9)(12)</sup>. Se ha documentado un incremento en la incidencia a nivel mundial en los últimos quince a veinte años a predominio de los países desarrollados <sup>(10)</sup>, hallándose en el sur de Corea un drástico incremento entre 1991 y 2004 <sup>(11)</sup>. Este incremento se debe en parte a un

aumento en la sensibilidad de técnicas diagnósticas, aumento del uso de terapias radioactivas, entre otros aspectos identificados (10)(4). Si bien puede ocurrir a cualquier edad, es más frecuente entre los 20 y 50 años aumentando su agresividad en relación directa con la edad (10)(9). En 5 a 10% de los casos hay una historia de exposición a radiaciones en el cuello (12). La supervivencia a los 5 y 10 años es de aproximadamente 97 y 93% respectivamente.

Clínicamente, el PTC se presenta como un nódulo/masa palpable único pero pueden ser también hallados incidentalmente mediante métodos de imagen. Es un tumor que se propaga por vía linfática y las adenopatías cervicales pueden ser el primer signo y único de la enfermedad (14). El nivel de hormonas tiroideas es usualmente normal, los anticuerpos tiroideos pueden ser normales o elevados y no permite diferenciar entre patología benigna y maligna. El diagnóstico histológico se hace mediante PAAF, siendo un diagnóstico certero en el 95% de los casos (18).

Desde el punto de vista macroscópico, son típicamente de 2 a 3 cm (8), firmes, sólidos y claramente invasivos (12). Menos del 10% están rodeados por una cápsula completa pudiendo tener a su vez fibrosis y quistes (12)(8). Frecuentemente muestran una superficie cortante blanca-grisácea con bordes irregulares y ocasionalmente se pueden hallar depósitos de calcio (10).

En cuanto a la microscopia, el PTC típico contiene numerosas papilas verdaderas. Estas son generalmente complejas, ramificadas y orientadas al azar con un núcleo fibrovascular central con recubrimiento simple o estratificado de células cuboideas. El estroma puede ser edematoso o hialino pudiendo tener linfocitos, macrófagos espumosos, hemosiderina o tejido adiposo. Las papilas se relacionan con la formación de folículos (12)(10). En el eje, se encuentran a menudo estructuras con calcificación concéntrica compuestas en parte por tiroglobulina, denominadas cuerpos de Psammoma. Su presencia en la glándula tiroidea sugiere fuertemente el diagnóstico de PTC (8)(10)(12). El diagnóstico de PTC está basado en aspectos nucleares característicos que deben ser constatados en una población celular significativa (10). Los núcleos tienen cromatina dispersa que da un aspecto óptico claro,

responsable de la denominación de “vidrio esmerilado” o “núcleos con ojos de la huérfana Annie” (9)(8)(15). Son ovoides, con membrana irregular y se superponen unos con otros. También se describen surcos intranucleares y pseudoinclusiones en un 80-85% (8)(10). Las células dentro de la inclusión deben ser foliculares; la inclusión debe ser regular con bordes cortantes definidos y ocupar aproximadamente la mitad del diámetro del núcleo. Además el material dentro de la misma debe ser el mismo que el citoplasma (10). Si bien estos elementos son altamente frecuentes en el PTC no son patognomónicos de esta enfermedad (8). Hay numerosas variantes histopatológicas de PTC cuyo conocimiento tiene importancia pronóstica. Cada una de estas, muestra una combinación de patrones de crecimiento específicos, tipos de células y cambios en el estroma (5). Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2004) se identifican como variantes: microcarcinoma papilar, variante folicular, variante macrofolicular, variante oxífila, variante de células altas, variante de células claras, variante de Warthin, variante cribiforme-morular, PTC con estroma nodular fascitico, variante de células sólidas, variante de células columnares, variante difusa esclerosante, PTC con prominentes saliencias nucleares. La más frecuente es la variante folicular y su incidencia ha aumentado en los últimos años (9), mientras que la variante macrofolicular es el menos frecuente. Se han identificado como los más agresivos la variante folicular, de células altas, de células sólidas y esclerosante difusa (8).

Los marcadores inmunohistoquímicos son de gran utilidad para el diagnóstico de PTC y como marcadores pronósticos (11). Entre estos se destacan la tiroglobulina, Thyroid transcription factor- 1 (TTF-1), Hectór Battifora Mesotelial cell (HBME-1), Citokeratin 19 (CK 19), galectin 3, thyroid peroxidase (TPO) y CITED-1. La tiroglobulina y TTF-1 son los marcadores reactivos más específicos que existen y son útiles para establecer el origen tiroideo del PTC (12). El perfil inmunohistoquímico del PTC es diferente de otras patologías tiroideas, sin embargo es muy similar al mostrado en la tiroiditis de Hashimoto; y es allí donde juega un rol importante el HBME-1, siendo el de mayor poder discriminativo (12). Otros marcadores tales como CD56, Paire box gen 8 (PAX

8), Ci 67 son poco útiles en el diagnóstico diferencial debido a su baja especificidad y sensibilidad <sup>(5)</sup>.

Los marcadores moleculares para el diagnóstico de cáncer de tiroides han sido foco de investigación, ya que proporcionan una visión sobre el desarrollo de la enfermedad de tiroides, además ofrecen posibilidades diagnósticas y terapéuticas <sup>(3)</sup>. Las alteraciones genéticas en los tres tipos de cáncer originados en las células foliculares se concentran en dos vías oncogénicas: vía de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK) y la fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K-AKT). En las células normales, estas vías de señalización son activadas de modo transitorio por la unión de ligando del factor de crecimiento al dominio extracelular del receptor tirosina cinasa, generando una autofosforilación del dominio citoplasmático de dicho receptor, lo que permite la transducción intracelular de la señal. En los carcinomas tiroideos, las mutaciones que potencian la función de los componentes de estas vías, ocasionan una activación constitutiva, incluso en ausencia del ligando favoreciendo de esta manera la carcinogénesis <sup>(2)(3)(9)</sup>. La activación de la ruta de MAPK es el rasgo de genética molecular definitorio de PTC. Ésta regula funciones celulares importantes, como lo son la proliferación, diferenciación y supervivencia celular. La activación de esta ruta es consecuencia de tres eventos: rearrreglo de genes RET /PTC (o los rearrreglos menos comunes TRK) las mutaciones activadoras de BRAF o RAS. El cáncer de tiroides es una de las pocas malignidades epiteliales asociadas con rearrreglos genéticos específicos (RET/PTC, TRK, PAX8, PPAR). Estos rearrreglos ocurren en 20-40% de los carcinomas papilares y la gran mayoría de ellos involucran al RET, un receptor transmembrana de la tirosina quinasa. RET/PTC está típicamente asociado con la exposición tanto a la radiación terapéutica como a la ambiental y juega un rol importante en la patogénesis del cáncer pediátrico <sup>(3)</sup>. Existen al menos 15 rearrreglos diferentes; siendo el RET/PTC 1 y RET/PTC 3 los más prevalentes <sup>(3)</sup>. En general los casos positivos de esta fusión son carcinomas papilares clásicos o microcarcinomas, son de baja proliferación y muestra poca actividad proliferativa y escasa propensión a sufrir diferenciación.

BRAF es una mutación que está presente en el 30-70 % de los PTC, lo cual representa la alteración molecular más frecuente. Es una quinasa serina-treonina en la ruta MAPK activada por RAS, representando la isoforma más común de las células foliculares. Más de un 90% de las mutaciones BRAF están caracterizadas por una transversión timidina-adenosina, dando como resultado una sustitución aminoacídica V600E. Esta mutación, BRAF V600E, da como consecuencia una activación constitutiva de la actividad quinasa <sup>(2)(3)(15)(18)(19)(20)</sup>. En la tiroides, las mutaciones BRAF son altamente específicas de PTC. Los tumores con esta mutación son asociados con una mayor agresividad, pudiendo estar más expuestos a perder su diferenciación y volverse refractarios al tratamiento con yodo reactivo. Son poco comunes los carcinomas con mutaciones BRAF relacionado a exposición a radiaciones. RAS pertenece a la familia de las proteínas G. Su mutación activa la vía MAPK constitutivamente, induciendo una transformación celular <sup>(2)(18)</sup>. Esta mutación es un marcador de las lesiones de tiroides de patrones foliculares, típicamente se asocia con adenomas y carcinoma foliculares (40-50%). No son frecuentes en carcinomas papilares, con excepción de la variante folicular <sup>(3)(12)(18)</sup>.

El tratamiento principal del PTC es la ablación quirúrgica. Para lesiones menores de 1cm se realiza lobectomía e istmectomía. La decisión quirúrgica depende de varios factores: los pacientes más jóvenes, sobre todo los menores de 15 años en un 90% presentan metástasis cervicales, por lo cual se aconseja una tiroidectomía total y disección de los ganglios linfáticos afectados. Cuando el PTC es mayor de 2cm hay que plantearse indiscutiblemente la tireidectomía total. Desde hace algún tiempo ha adquirido especial relevancia tanto para el diagnóstico, como para el tratamiento del cáncer de tiroides, el estudio de la biología molecular e inmunohistoquímica en las diferentes muestras y piezas extraídas de dichos tumores <sup>(16)</sup>. Los pacientes presentan una mortalidad debida al cáncer inferior al 10% a los 10 años, dato que refleja la mejoría del pronóstico de la enfermedad conseguida en las últimas décadas, relacionada con el diagnóstico precoz, la efectividad del tratamiento inicial, dado por el avance en los aspectos morfomoleculares de dichos tumores. No obstante, el 5%-30% de los pacientes desarrolla recurrencias locales o regionales y el 10%-

15% metástasis a distancia. El riesgo de muerte se asocia, fundamentalmente, a compromiso histológico linfático y metástasis a distancia y, en menor grado, al avance local y compromiso de linfonodos cervicales. Por otra parte, el planteamiento terapéutico quirúrgico ha resultado efectivo para el control de la enfermedad local y para el control de las metástasis linfáticas regionales del PTC, que tiene una conocida diseminación por esta vía (6).

Como fue mencionado anteriormente, gracias al avance en el estudio de los aspectos morfomoleculares del PTC actualmente existen regímenes terapéuticos basados en el uso de blancos moleculares, testeados en diferentes etapas clínicas de la enfermedad. Los resultados obtenidos fueron útiles para determinar la eficacia de dicha terapia y su potencial uso solo o en combinación con otras estrategias terapéuticas. Debido a la gran frecuencia de mutaciones en el BRAF, su asociación con la diferenciación tumoral y la existencia de resistencia a la terapia con radioyodo se han reconocido inhibidores del BRAF como potenciales agentes terapéuticos. Uno de estos es BAY 43-9006 (Sorafenib), un inhibidor multiquinasa cuya función es impedir la cascada de señalización MAPK y la angiogénesis con la consiguiente privación del crecimiento de las líneas celulares con la mutación del gen BRAF. AAL-81 y LBT-613 son inhibidores no selectivos de las RAF kinasas. Ambos inhiben la vía de señalización MAPK y el crecimiento de las células tumorales con mutación del RET/PTC1 y BRAF. La detención de la progresión del ciclo celular en fase G0-G1, disminuye el crecimiento y lleva a la apoptosis de células tumorales (2). RET quinasa activada también se ha identificado como blanco de pequeñas moléculas inhibidoras tirosin quinasa. ZD6474 (Vandetanib) es un inhibidor del receptor de tirosin quinasa de bajo peso molecular cuya función es impedir la activación del VEGFR-2 (con la consiguiente actividad antiangiogénica) y RET quinasa. SU12248 (Sunitinib) demostró ser efectivo también en bloquear RET/PTC quinasa.

Mutaciones puntuales en RAS se encuentran tanto en condiciones benignas como malignas, por lo tanto no son específicas para cáncer de tiroides (4).

## **OBJETIVO GENERAL**

Estudiar y actualizar los aspectos morfomoleculares del cáncer papilar de tiroides en el periodo 2009-2014.

## **METODOLOGÍA**

Se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos, abarcando información general del cáncer de tiroides, además de un cauteloso y detallado seguimiento acerca del cáncer papilar de tiroides, haciendo énfasis en sus aspectos morfomoleculares.

La misma consistió en la recolección de artículos científicos, además de utilizar libros de referencia sobre la patología estudiada.

La búsqueda científica fue llevada a cabo mediante la utilización de bases de datos virtuales como Medline, Pubmed, EMBASE, Scielo, BVS y Portal Timbó.

Se empleó como límite de búsqueda, un periodo de tiempo de los últimos 5 años (2009-2014), utilizando como términos claves: “Cáncer” AND “papilar” AND “tiroides” AND “marcadores” AND “moleculares” AND “inmunohistoquímica”.

A su vez, se efectuó una búsqueda de publicaciones nacionales en el mismo período, concurriendo a la biblioteca del Sindicato Médico del Uruguay (SMU), Facultad de Medicina, y a la Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer; no teniendo éxito en ello, debido a que en nuestro tiempo límite no existen publicaciones realizadas en Uruguay. Sin embargo, en estos centros se nos proporcionó bibliografía obtenida de una búsqueda más exhaustiva en diferentes bases de datos.

Con el material obtenido, se realizó una lectura crítica, y se organizaron los trabajos por temas, con el fin de cumplir nuestro objetivo.

## DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El PTC es un tumor maligno epitelial tiroideo bien diferenciado que ha sido subclasificado por la OMS (2004) en diferentes variantes de acuerdo a sus características cito e histológicas (17)(12). Estas variantes tienen implicancias terapéuticas y pronósticas.

-Microcarcinoma papilar. Tienen un diámetro de 1cm o menos. Estos pequeños tumores se localizan en la periferia de la glándula tiroides. Morfológicamente, el más pequeño (menos de 1mm) muestra aspectos foliculares, mientras que los más grandes generalmente no son encapsulados y presentan un estroma esclerosado. Un número significativo de estos pacientes debutan con enfermedad multifocal. La incidencia de metástasis en adultos de esta variante es extremadamente baja en comparación con los niños. El pronóstico es excelente (5)(10).

-Variante folicular. Es el subtipo más común. Está compuesto casi exclusivamente por folículos de pequeño a mediano tamaño sin estructuras papilares. Las células que recubren los folículos muestran núcleos ovalados con surcos intranucleares. El número de pseudoinclusiones nucleares es mucho menor que en la variante clásica del PTC. Existen dos grupos: la subvariante encapsulada (a su vez subdividida en bien circunscriptos y parcialmente encapsulados) y la subvariante infiltrativa o difusa, siendo la primera la más común. En ésta subvariante, el genotipo, comportamiento y la invasión es similar a la variante adenoma folicular. El riesgo de recurrencia y metástasis es casi nulo (5%). Se ha visto que la mutación más frecuente es en el gen RAS pero no en el BRAF. Por el contrario la subvariante infiltrativa tiene perfil genotípico similar a la variante clásica del PTC. Se ha identificado gran potencial metastásico (65%) y un riesgo de recurrencia del 25% aproximadamente (5)(8)(10)(15)(21).

-Variante macrofolicular. Es extremadamente rara y está compuesta predominantemente por macrofolículos recubiertos por células con los aspectos nucleares característicos. Estos tumores en su mayoría son encapsulados

pudiendo ser confundidos con adenomas foliculares. La metástasis linfática es extremadamente rara y su pronóstico todavía está en estudio. (10)

-Variante oxífila. Esta variante muestra células poligonales grandes con abundante citoplasma granular eosinófilo con los aspectos nucleares característicos del PTC. Las células tumorales tienen un nucléolo central prominente. (10)

-Variante de células claras. Generalmente se la ve en asociación con otras variantes. Se caracteriza por células con citoplasma claro (debido a la presencia de abundantes mitocondrias vacías) y aspectos nucleares característicos. (10)

-Variante de Warthin. Muestra estructuras papilares revestidas por células tumorales con citoplasma oncocítico y aspectos nucleares característicos. El eje de las papilas contiene agregados linfocíticos y centros germinales. Esta variante está frecuentemente asociada con la tiroiditis de Hashimoto. Algunos estudios sugieren un buen pronóstico. (10)

-Variante cribiforme-morular. Es inusual. Ocurre en pacientes con síndrome Gardner o poliposis adenomatosa familiar, siendo más frecuente en mujeres jóvenes. Histológicamente, este tumor es encapsulado y está subdividido por lo menos en dos lóbulos conectados por tejido conectivo fibroso. La positividad de la tiroglobulina es común en esta variante. (10)

-Variante de PTC con estroma nodular fascítico. Se describe un estroma prominente con características similares a las lesiones fibrocísticas o fibroepiteliales del cáncer de mama. Las células neoplásicas forman estrechos túbulos anastomosados y glándulas en racimos con características nucleares específicas. Esta variante es extremadamente rara por lo que su pronóstico no está claro. (10)

-Variante sólida. Es una variante muy rara y se ve preferentemente en niños con historia previa de radiación en la glándula tiroides. Está compuesta por células neoplásicas con los aspectos nucleares característicos; sin embargo,

los núcleos tienden a ser más redondeados que ovales. Se puede establecer el diagnóstico de variante sólida, cuando el patrón sólido representa más de un 50% de la masa tumoral. El pronóstico es el mismo que en la variante clásica del PTC <sup>(5)(8)</sup>.

-Variante de células altas. Constituye el 10% del total de las variantes. Es una de las más agresivas del PTC, teniendo el peor pronóstico (supervivencia estimada a 10 años de 75%) y la más alta recurrencia. Usualmente se presenta en hombres adultos. Al momento de la presentación son tumores grandes con extensión vascular y extratiroidea. Histológicamente, muestra células con citoplasma granular eosinófilo cuya altura es por lo menos tres veces mayor que su ancho. Estas células deben representar por lo menos el 50% de la celularidad para hacer diagnóstico de variante de células altas. Pueden formar estructuras papilares o trabeculares con los aspectos nucleares característicos. La mutación en el gen BRAF es muy frecuente <sup>(5)(8)</sup>.

-Variante de células columnares. Esta variante poco común tiene una conducta agresiva y los pacientes usualmente presentan extensión extratiroidea al momento del diagnóstico. Para la realización del mismo la mayoría del tumor debe estar compuesto por células columnares pseudoestratificadas con vacuolas citoplasmáticas supranucleares y subnucleares. <sup>(10)</sup>

-Variante difusa esclerosante. Representa solo el 3% y es más frecuente en pacientes jóvenes. Usualmente afecta ambos lóbulos tiroideos en forma difusa. Macroscópicamente, se presenta como una masa difusa, dura y calcificada. Microscópicamente, muestra fibrosis estromal difusa con un denso infiltrado linfocítico y metaplasia escamosa con zonas que recuerdan metaplasia morular del endometrio. También se hallan abundantes cuerpos de Psammoma. Su inmunohistoquímica e histología es idéntica a la enfermedad de Hashimoto. Esta variante tiene una conducta agresiva, sin embargo no tiene elevada mortalidad. Una gran proporción de pacientes muestran metástasis en los pulmones y en nódulos regionales al momento del diagnóstico <sup>(5)(8)(10)</sup>.

-Variante de PTC con prominentes saliencias nucleares. Ocurre preferentemente en mujeres adultas y está asociada a una alta mortalidad. Debe presentar por lo menos un 30% de células neoplásicas con núcleos de gran radio, localizados apicalmente y con prominentes saliencias <sup>(5)(10)</sup>

Aparte de los aspectos morfológicos citados, son de relevancia para el pronóstico y tratamiento del PTC los marcadores moleculares e inmunohistoquímicos.

Se ha visto que cerca de un 70% de estos pacientes tienen una alteración genética relacionada con la vía MAPK, como lo es el arreglo RET/PTC, mutaciones RAS y BRAF, indicando que esta vía de señalización juega un rol importante en la carcinogénesis. <sup>(2)</sup>

La MAPK es una vía de señalización intracelular necesaria para funciones celulares tales como maduración, proliferación, diferenciación y apoptosis en respuesta a la estimulación celular del receptor de superficie tirosin-quinasa. La unión de los ligando a estos receptores lleva a una dimerización de los receptores y la autofosforilación del residuo de tirosina. El receptor activado activa la RAS quinasa. La RAS quinasa activa la fosforilación de las RAF quinasas, que luego la RAS quinasa activa las MAP quinasas. <sup>(2)(3)</sup>

Las proteínas RAS son proteínas de membrana con actividad GTPasa que oscilan entre el estado activo unido a GTP y el estado inactivo unido a GDP. Mutaciones puntuales en el RAS, ya sean con una afinidad aumentada por el GTP o una actividad GTPasa disminuida, llevarán a una activación constitutiva de la vía de señalización MAPK. Las mutaciones RAS están asociadas a una mayor agresividad tumoral y han sido localizadas en los codones 12, 13 o 61 de los tres genes RAS (H-RAS; N-RAS y K-RAS). Mutaciones en cualquier miembro de la familia RAS fueron encontradas en diferentes tipos de cáncer folicular de tiroides (40-50%); pobremente diferenciados (25%) y carcinoma anaplásico (40%); sin embargo rara vez ocurre en PTC (10%). Esta mutación está presente tanto en tumores benignos como malignos, sin embargo la

mutación puntual en el codón 61 (N-RAS / H-RAS) se relaciona con una evolución más agresiva <sup>(2)(3)(4)</sup>.

El rearreglo RET/PTC está presente en un 20-30% de cáncer papilar de tiroides esporádico y aumenta a un 50-80% en tumores asociados a irradiación <sup>(22)</sup>. El RET es un protooncogen localizado en el cromosoma 10q11.2, que codifica a un receptor de membrana tirosin-quinasa y se expresa en las células parafoliculares (células C) productoras de calcitonina. La activación del gen RET es el resultado de un rearreglo cromosómico llamado RET/PTC (RET + dominio terminal COOH). Dicho rearreglo es caracterizado por la fusión del dominio del tirosin-quinasa del gen RET localizado en el extremo 3' y 5' de otros genes. Dependiendo el gen con el que se fusionó, se han encontrado al menos 15 tipos diferentes de rearreglos RET/PTC. Los más comunes en PTC son los rearreglos RET/PTC 1 (fusión con gen H4) y RET/PTC 3 (fusión con gen ELE1). RET/PTC 1 predomina en la forma histológica clásica, en cambio RET/PTC 3 se relaciona con la variante sólida y en la infancia post radiación; teniendo este último una conducta más agresiva. La mayoría de los pacientes con estos rearreglos en un PTC primario, son menores de 45 años. La prevalencia es de 60-70% para RET/PTC1 y 20-30% para RET/PTC3. Estos rearreglos raramente son encontrados en adenomas benignos, y se hallan ausentes en los carcinomas foliculares y medulares. <sup>(3)(4)(5)(18)</sup>

NTRK1 es un proto-oncogen que se localiza en el brazo q del cromosoma 1 y codifica un receptor transmembrana tirosin-quinasa del factor de crecimiento de nervios. La fusión del dominio TK del NTRK1 con las secuencias 5' de por lo menos tres genes (TPM3, TPR, TFG), provocan rearreglos somáticos que producen oncogenes quiméricos; los cuales activan constitutivamente la actividad tirosin-quinasa. Estos rearreglos no son frecuentes en el PTC, raramente excediendo el 12% <sup>(3)(13)</sup>.

En las últimas décadas se ha puesto especial énfasis en las mutaciones del gen BRAF ya que ha demostrado ser un marcador independiente; tanto como predictor de falla terapéutica, así como también de recurrencia tumoral. BRAF es miembro de la familia de proteínas RAF y se localiza en el cromosoma 7q24.

Más del 95% de las mutaciones de este gen detectadas en el cáncer de tiroides, son la conversión de timina a adenosina en el exón 15 nucleótido 1799, lo que resulta en la sustitución de valina por glutamato en el residuo 600 (V600E). Se activa normalmente por la fosforilación de Thr 598 y Ser 601, que interrumpen esta interacción e indican la rotación del bucle A en su posición activa. Esta mutación da como resultado una activación constitutiva de la actividad kinasa. La prevalencia de esta mutación es 60% en la variante clásica, 77% en la variante de células altas, 0-12% en la variante folicular (2)(4)(5)(22)(23).

El desarrollo reciente de técnicas de biología molecular y el incremento de nuevos conocimientos de las bases genéticas y moleculares, ha tenido un impacto significativo, como se ha mencionado anteriormente, en el diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

La técnica de FISH (Hibridación in situ fluorescente), es un proceso técnico el cual permite identificar, a través de la utilización de sondas de ADN marcadas con fluorocromos, anomalías cromosómicas; y en el caso del PTC detecta traslocaciones genéticas, mutaciones y oncogenes, los cuales fueron explicados previamente. Esta técnica puede ser combinada con la técnica de Inmunohistoquímica (IHQ); ambas son correlacionables y sumatorias en el diagnóstico. Mientras que la IHQ evidencia la sobreexpresión proteica, FISH pone en manifiesto alteraciones del ADN (31).

La inmunohistoquímica es un procedimiento histopatológico basado en la utilización de anticuerpos que se unen a las sustancias que se quieren identificar, con la posterior visualización de la coloración de la misma. Los marcadores de inmunohistoquímica utilizados, son alteraciones proteicas que se encuentran en el cáncer de tiroides. Los que se utilizan con mayor frecuencia son (28):

HBME-1: es un anticuerpo monoclonal que se expresa en las microvellosidades de la superficie mesotelial y se utiliza para la detección de malignidad, siendo el de mayor relevancia a la hora de distinguir entre lesiones benignas y malignas (24). Se expresa en el carcinoma folicular, PTC clásico y en la variedad folicular

de PTC (24). Este marcador posee una sensibilidad del 77% y una especificidad del 83% para la detección de cáncer de tiroides (25).

Galactin- 3: es una proteína de la familia de las lectinas con afinidad por la  $\beta$ -galactosidasa, involucrada en el proceso de migración celular, adherencia y apoptosis (24)(25)(26)(28). Tiene implicancia en el crecimiento celular, transformación neoplásica y metástasis. Posee alta sensibilidad de 81% y especificidad del 73% (25). Este marcador es el más utilizado para distinguir lesiones tiroideas.

Tiroglobulina (Tg): es producida en las células foliculares tiroideas o por células foliculares originadas en tumores tiroideos. La medición de los niveles de Tg séricos es utilizada para la monitorización del cáncer tiroideo recurrente o residual (28).

Citokeratin-19 (CK-19): es el miembro más pequeño de la familia de las cito-keratinas, un grupo de las proteínas de los filamentos intermedios heterogéneos, cuyo rol fisiológico no está del todo muy claro. La CK-19 está involucrada en mantener la integridad estructural de las células epiteliales. Varios estudios han demostrado la utilidad del patrón de expresión inmunohistoquímico de dicha proteína, el cual es útil para diferenciar entre la variante folicular del PTC de tumores foliculares benignos y malignos, lo cual se dificulta por el hallazgo de una débil positividad focal de la CK-19 en algunos adenomas foliculares. La expresión en PTC es generalmente intensa y difusa con una sensibilidad de 81% y una especificidad del 73%. Además es adecuada para discriminar entre el PTC y otras neoplasias de la glándula tiroideas. De acuerdo a los hallazgos, se ha evidenciado que la positividad de este marcador de manera aislada no es eficaz para realizar diagnóstico de PTC, sino que debe de utilizarse en combinación con otros marcadores (24)(25)(28).

Factor de transcripción tiroideo-1 (Thyroid transcription factor-1 TTF-1): conocido también como NKX2-1 o T/EBP, es una proteína nuclear homodominio de 38kDa que contiene factores de transcripción identificados en tejido tiroideo, pulmonar y sistema nervioso central. En la tiroides, TTF-1 se

expresa en las células foliculares tiroideas; y es esencial para la organogénesis y para la regulación de la función. Controla la expresión de genes tiroespecíficos, como lo son Tg, tiroperoxidasa (TPO), el receptor de la hormona estimuladora de la tiroides (TSH) y el simporte Na/I (NIS). Alteraciones epigenéticas de este factor, dan como resultado una supresión del mismo, lo que conlleva a una pérdida de la función tiroidea. Se expresa en el carcinoma tiroideo bien diferenciado, tanto en el folicular como en PTC. En pacientes con metástasis, este marcador se utiliza para discernir el origen del tumor primario (29)(30).

CITED-1: codifica un cofactor transcripcional dependiente del ciclo celular, involucrado en TGF- $\beta$  y en la señalización Bmp, las cuales coordinan la diferenciación celular y las señales de supervivencia. Esta proteína se ve sobreexpresada en el PTC, sin embargo el valor de la expresión relativa es sólo del 16% (26).

Enzima Peroxidasa tiroidea (TPO): se produce fisiológicamente en las células tiroideas bien diferenciadas expresándose en tumores benignos, por lo que es útil para diferenciar entre estos y neoplasias malignas. Se observó también que es eficaz para diferenciar entre los adenomas de células de Hurthle, y los carcinomas de células de Hurthle (24).

El tratamiento principal del PTC es la ablación quirúrgica, siendo la tiroidectomía el tratamiento de elección. Existen aspectos controvertidos en cuanto a la elección de la extensión de la técnica quirúrgica, si bien la tiroidectomía es el tratamiento inicial preferido para todos los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides. Para PTC mayores de 1cm o menor pero con factores de riesgo, se realiza la tiroidectomía total (TT); siendo los factores de riesgo los antecedentes de irradiación, afectación de lóbulo contralateral, histología agresiva, que sea de tipo familiar, multifocal, extratiroideo, o afectación ganglionar. En pacientes jóvenes, clasificados de bajo riesgo, se justifica la lobectomía, pero debido al porcentaje de recurrencia a lo largo de su vida, en algunos casos se prefiere la TT. Existe discusión también si se debe realizar de forma sistemática un vaciamiento ganglionar en el PTC. Se

aconseja realizar un vaciamiento central del cuello (extirpación de adenopatías entre ambas carótidas, hueso hioides, y mediastino superior) en forma sistemática debido a que en el 50 a 80% de los PTC se registran metástasis ganglionares regionales microscópicas. Prevalece el consenso sobre el vaciamiento ganglionar lateral radical modificado, extirpando ganglios de la cadena yugular, espinal y supraclavicular. Sólo se requerirá a un vaciamiento radical con exéresis de la vena yugular o músculo esternocleidomastoideo cuando exista invasión directa de estas estructuras por adenopatías de gran tamaño con rotura capsular. Las complicaciones más frecuentes de la cirugía son el hipotiroidismo, el hipoparatiroidismo secundario y la lesión del nervio recurrente, que puede ser transitoria o permanente. Se hallan controversias en cuanto a la ablación posoperatorias con Iodo 131, pero se realiza en forma sistémica porque se ha visto que mejora la supervivencia y metástasis incluso en pacientes de bajo riesgo. Por lo tanto, se realiza entre la cuarta y sexta semana de la cirugía, siendo la dosis de Iodo también discutida. Además se administra L-tiroxina con la finalidad de suprimir la producción de TSH y no sólo con fines sustitutivos (14)(16)

Tras la ablación de restos y una vez administrado el tratamiento con hormonas tiroideas a dosis supresivas, el seguimiento de los pacientes se realiza con el examen físico cada 6 meses durante dos años y después anual si el paciente está libre de enfermedad. Gammagrafía diagnóstica al año, para valorar la presencia de metástasis y comprobar la destrucción de sus restos; determinación de Tg entre los 6 y 12 meses y después anual si paciente se encuentra libre de enfermedad; estudios de imagen para detección de metástasis y recidiva anualmente como ser RxTx, ecografía de cuello, TAC y PET (14)(16).

Como alternativa en el tratamiento para el cáncer diferenciado de tiroides surgen las terapias basadas en blancos moleculares. Se destacan particularmente dos fármacos que se espera sean eficaces. SORAFENIB (BAY43-9006) es una droga administrada por vía oral cuya función es inhibir la RAF kinasa en la cascada de señalización de MAPK e inhibir los receptores del

factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF-1/-2/-3). Se han descrito como efectos adversos: hipertensión arterial, reacciones cutáneas en manos y pies, rash, fatiga, pérdida de peso, artralgias y diarrea. En Noviembre del 2013 la FDA (Food and Drug Administration) aprobó el Sorafenib para el cáncer diferenciado de tiroides recidivante localmente o metastásico, que es refractario a la terapia con yodo radioactivo. El VANDETANIB (ZD6474) es una droga administrada por vía oral que se encarga de inhibir los receptores de VEGF-1/-2 y los receptores del factor de crecimiento epidérmico, así como también tiene acción inhibitoria sobre la actividad RET. Han sido descritos como efectos adversos la diarrea, rash y prolongación del segmento QT, siendo este último es el más importante <sup>(32)(36)(37)</sup>.

En cuanto al pronóstico, el carcinoma papilar es generalmente una enfermedad indolente. Sin embargo, cuando muestran ciertas características clínico-patológicas pueden ser agresivos. Se han demostrado en el transcurrir de los años varios factores que afectan el pronóstico del paciente con PTC, tales como la edad avanzada, el sexo masculino, tamaño tumoral, diferenciación, invasión vascular, diseminación loco-regional, metástasis ganglionares, metástasis a distancia. Las variantes de células altas y esclerosis difusa están asociadas con un peor pronóstico; así como también la presencia de mutaciones BRAF, y RAS. Además, poseen un mayor riesgo de recurrencia, y una mayor probabilidad de transformación a carcinoma indiferenciado, respectivamente <sup>(8)(33)(34)</sup>.

La estadificación utilizada para el pronóstico y tratamiento del cáncer de tiroides actualmente es la recomendada por el Colegio Americano de Patólogos; la clasificación TNM. I: TX: no se puede evaluar el tumor primario. T0: no hay evidencia de tumor primario. T1: el tumor es de 2cm de ancho o más pequeño, y no ha crecido fuera de la tiroides. T1a: el tumor es de 1 cm de ancho o más pequeño, y no ha crecido fuera de la tiroides. T1b: el tumor mide más de 1 cm, pero no mide más de 2 cm de ancho y no ha crecido fuera de la tiroides. T2: el tumor mide más de 2 cm, pero no más de 4 cm de ancho y no ha crecido fuera de la tiroides. T3: el tumor mide más de 4 cm de ancho, o ha

comenzado a crecer en los tejidos adyacentes fuera de la tiroides. T4a: el tumor es de cualquier tamaño y ha crecido extensamente más allá de la glándula tiroidea hacia los tejidos adyacentes del cuello, tal como la laringe, tráquea, esófago o al nervio laríngeo. T4b: el tumor es de cualquier tamaño y ha crecido hacia la columna vertebral o hacia los vasos sanguíneos grandes adyacentes. N: NX: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales. N0: el cáncer no se ha propagado a los ganglios linfáticos regionales. N1: diseminación a los ganglios linfáticos regionales. N1a: el cáncer se propagó a los ganglios linfáticos pretraqueales, paratraqueales y prelaríngeos. N1b: diseminación a otros ganglios linfáticos cervicales o a ganglios linfáticos retrofaríngeos o mediastínicos superiores. M: MX: no se puede evaluar la metástasis a distancia. M0: no hay metástasis distante. M1: metástasis a distancia. (35).

Los pacientes menores de 45 años tienen menores probabilidades de morir a causa del cáncer tiroideo diferenciado. Los agrupamientos por etapas TNM para estos cánceres toman en cuenta este hecho. Por lo tanto, todas las personas menores de 45 años con estos cánceres se clasifican en, etapa I si no tienen propagación a distancia (cualquier TN, M0) y etapa II si hay propagación a distancia (cualquier TN, M1). La supervivencia en ambas etapas es cercana al 100%. En cambio los mayores de 45 años, se dividen en cuatro etapas. La etapa I, es aquella que es T1, N0, M0; etapa II T2, N0, M0; en la etapa III aplica uno de los siguientes: T3, N0, M0 o T1 a T3, N1a, M0. Etapa IV A aplica uno de los siguientes: T4a, cualquier N, M0 o T3, N1b, M0; etapa IV B, T4b, cualquier N, M0 y etapa IVC, cualquier T, cualquier N, M1. La Tasa relativa de supervivencia a 5 años según etapa es cercana al 100% para las etapas I y II, 93% para la III y desciende al 51% en la IV. (33)(34)(35)

La expansión de conocimiento sobre el PTC en estos últimos años y la caracterización de las diferentes mutaciones genéticas, junto con el avance tecnológico y farmacológico, han permitido la identificación y correlación entre las distintas variantes, esencial para el diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes portadores de esta enfermedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS:

1. Mesa CJD, Barreto FT, Gómez-Quintero RQ, Cordovés JD. Diagnosis and surgical treatment of thyroid cancer in the Centre for Medicosurgical Research (CIMEQ). 2007.
2. Tang K-T, Lee C-H. BRAF Mutation in Papillary Thyroid Carcinoma: Pathogenic Role and Clinical Implications. Journal Chinese Medical Association. 2010;73(3):113-24.
3. Andrade L, Melo P, Neto W, Andrade C, Margotto M, Franca L, et al. Molecular Markers in Thyroid Cancer. Revista Argentina de Endocrinología y Metabolismo. 2012;50(2):84-98
4. Omur O, Baran Y. An update on molecular biology of thyroid cancers. Critical reviews in oncology/hematology. 2014;90:233-52.
5. Lloyd RV, Buehler D, Khanafshar E. Papillary Thyroid Carcinoma Variants. Head and Neck Pathol. 2011;5:51-6.
6. Iribarren O, Velasco N, Huidobro P, Núñez H, Villalón M, Madariaga J, et al. Evolución y factores de pronóstico en cáncer diferenciado de tiroides. Revista Chilena de Cirugía. 2009;61(2):136-41.
7. Incidencia y Mortalidad del Cáncer de Tiroides. Periodo 2006-2010. Uruguay: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Registro Nacional de Cáncer; 2012. ( Fecha de acceso 25 de mayo de 2014). URL disponible en: [file:///C:/Users/user/Downloads/Cancer\\_TIROIDES\\_Inc\\_Mort\\_2006\\_2010\\_Tendencia\\_2012%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/user/Downloads/Cancer_TIROIDES_Inc_Mort_2006_2010_Tendencia_2012%20(1).pdf)
8. LiVolsi V. Papillary thyroid carcinoma: an update. Modern Pathology. 2011;24:s1-s9.
9. Vinay Kumar M, MD, FRCPath. Abul K. ABBAS, MBBS. Nelson Fausto, MD. Jon C. ASTER, MD, PhD. Patología estructural y funcional. Robbins y Cotran. 8 ed. Barcelona, España: Elsevier; 2010. 1449 p.
10. Khanafshar E, Lloyd R. The Spectrum of Papillary Thyroid Carcinoma Variants. Advance in Anatomic Pathology. 2011;18(1):90-7.
11. Lee YS, Ha S-A, Kim HJ, Shin SM, Kim HK, Kim S, et al. Minichromosome maintenance protein 3 is a candidate proliferation marker in papillary thyroid carcinoma. Experimental and molecular pathology. 2009;88:138-42.
12. Ackerman Ry. Patología quirúrgica. 10 ed. EEUU 2011.
13. Parilla P, Paricio JILG. Asociación Española de Cirugía. 2 ed. Madrid,

España.

14. Farreras-Rozman. Medicina Interna. 16 ed. Barcelona, España2009. 2827 p.
15. Rivera M, Ricarte-Filho J, Knauf J, Shaha A, Tuttle M, Fagin J, et al. Molecular genotyping of papillary thyroid carcinoma follicular variant according to its histological subtypes (encapsulated vs infiltrative) reveals distinct BRAF and RAS mutation patterns. *Modern Pathology*. 2010;23:1191-200.
16. Townsend C, Beauchamp D, Evers M, Mattox K. Tratado de Cirugía. Sabiston. Fundamentos biológicos de la práctica quirúrgica moderna. 19 ed. España2009. 2353 p.
17. Liu Z, Bai Y, Li Y, Ohba K, Nakamura H, Ozaki T, et al. Non-solid type thyroid carcinoma: A case report of moderately differentiated adenocarcinoma of the thyroid. *Pathology international*. 2010;60:524-7.
18. Schreinemakers J. Surgical strategies in endocrine tumors. Netherlands: University Utrecht; 2010.
19. Troncone G, Cozzolino I, Fedele M, Malapelle U, Palombini L. Preparation of Thyroid FNA Material for Routine Cytology and BRAF testing: a validation study. *Diagnostic and cytopathology*. 2010;38(3):172-6.
20. Biase Dd, Cesari V, Visani M, Casadei GP, Cremonini N, Gandolfi G, et al. High sensitivity BRAF mutation analysis: BRAF V600E is acquired early during tumor development but is heterogeneously distributed in a subset of papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014:1-9.
21. Howitt B, Jia Y, Sholl L, Barletta J. Molecular alterations in partially-encapsulated or well-circumscribed follicular variant of papillary thyroid carcinoma. 2013;23(10):1256-62.
22. Gauchotte G, Philippe C, Lacomme S, Léotard B, Wissler M-P, Allou L, et al. BRAF, p53 and SOX2 in anaplastic thyroid carcinoma: evidence for multistep carcinogenesis. *Anatomical pathology*. 2011;43(3):447-52.
23. Santarpia L, Sherman S, Marabotti A, Clayman G, El-Naggar A. Detection and molecular characterization of novel BRAF activated domain mutation in follicular variant of papillary thyroid carcinoma. *human pathology*. 2009;40:827-33.
24. Paunovic I, Isic T, Havelka M, Tatic S, Cvejic D, Savin S. Combined immunohistochemistry for thyroid peroxidase, galectin-3, CK-19 and HBME-1 in differential diagnosis of thyroid tumors. *Acta pathologica, microbiologica et immunologica scandinavica (APMIS)*. 2011;120:368-79.
25. Matos LLD, Giglio ABD, Matsubayashi CO, Farah MdL, Giglio AD, Pinhal MAdS. Expression of ck-19, galectin-3 and hbme-1 in the differentiation of thyroid lesions: systematic review and diagnostic meta-analysis. *diagnostic*

pathology. 2012;7(97).

26. Ducena K, Abols A, Vilmanis J, Narbutis Z, Tars J, Andrejeva D, et al. Validity of multiplex biomarker model of 6 genes for the differential diagnosis of thyroid nodules. *thyroid research*. 2011;4:1-9.

27. Caria P, Dettori T, Frau D, Borghero A, Cappai A, Riola A, et al. Assessing RET/PTC in thyroid nodule fine-needle aspirates: the FISH point of view. *Society for endocrinology*. 2013;20(4):527-36.

28. Song Q, Wang D, Lou Y, Li C, Fang C, He X, et al. diagnostic significance of CK19, TG, Ki67 and galectin-3 expression for papillary thyroid carcinoma in the northeastern region of China. *Diagnostic pathology*. 2011;6(126):1-6.

29. Kondo T, Nakasawa T, Ma D, Niu D, Mochisuki K, Kawasaki T, et al. Epigenetic silencing of TTF-1/NKX2-1 through DNA hypermethylation and histone H3 modulation in thyroid carcinomas. *Laboratory investigation*. 2009;89:791-9.

30. Gilbert-Sirieix M, Makoukji J, Kimura S, Talbot M, Caillou B, Massaad C, et al. Wnt/b-Catenin signaling pathway is a direct enhancer of thyroid transcription factor-1 in human papillary thyroid carcinoma cells. *Plos ONE*. 2011;6(7):1-7.

31. Mariño A, Alonso O, Pisabarro R, Neto CS, Paes RP, Longatto A, et al. Patología molecular en el diagnóstico oncológico, enfermedades metabólicas, obesidad y envejecimiento. Montevideo, Uruguay 2013.

32. Hiroshi Takami KI, Kiminori Sugino. Development of molecular targeted drugs for advanced thyroid cancer in Japan. *Endocrine journal*. 2014:1-7.

33. Seethala R, Asa S, Carty S, Hodak S, McHugh J, Richardson M, et al. protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the thyroid gland. *College of american pathologists (CAP)*. 2014.

34. Ito Y, Miyauchi A. Prognostic factors and therapeutic strategies for differentiated carcinomas of the thyroid. *endocrine journal*. 2009;56(2):177-92.

35. Supervivencia de cáncer de tiroides por tipo y etapa. Guía detallada del Cáncer de Tiroides. American Cancer Society; 2014.(fecha de acceso 22 de agosto de 2014).URL disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/cancerdetiroides/guiadetallada/cancer-de-tiroides-early-survival-rates>

36. Neda S, Jaime C. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Dove Press journal: Biologics: Targets and Therapy*. 2014;8:129-39.

37. McFarland D, Misiukiewicz K. Sorafenib in radioactive iodine-refractory well-differentiated metastatic thyroid cancer. *Dove Press journal: Onco Targets*

and Therapy. 2014;7:1291-9.